

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DIABÉTOLOGIE

N. PAQUOT (1), J.C. PHILIPS (2) , R. RADERMECKER (3), P. LEFÈVRE (4)

RÉSUMÉ : L'augmentation d'incidence, quasi épidémique, du diabète de type 2 et la démonstration que l'obtention de bons taux glycémiques permettait de réduire la morbidité ont fait du traitement de l'hyperglycémie une priorité. Le développement de nouvelles classes thérapeutiques et la mise au point d'algorithmes de traitement contribuent à améliorer cette prise en charge. De plus, le diabète de type 2 est souvent associé à d'autres comorbidités (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémies, état pro-thrombotique). La prise en charge du patient diabétique de type 2 requiert une approche globale visant à corriger chaque facteur de risque, ce qui permet de réduire substantiellement la mortalité cardio-vasculaire. Cette stratégie doit être considérée comme un objectif majeur de santé publique. Chez le sujet diabétique de type 1, un traitement intensif, comme celui imposé dans l'étude DCCT, permet d'obtenir une réduction prolongée du risque de survenue et de progression de la rétinopathie, de la neuropathie, de la néphropathie ainsi que du risque de maladie cardio-vasculaire. Ce bénéfice persistant renforce le message initial de l'étude DCCT qui avait démontré que le traitement intensif du diabète de type 1 devait être instauré dès le début de la maladie. Le développement récent des analogues de l'insuline et les améliorations techniques des pompes à insuline portables pourraient contribuer à atteindre un meilleur contrôle métabolique.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 1 - Diabète de type 2 - Antidiabétiques oraux - Analogues de l'insuline - Complications*

INTRODUCTION

Bien que la découverte de l'insuline remonte à 1921, le traitement du diabète sucré continue à représenter un défi pour le médecin praticien. Chez le sujet diabétique de type 1, le but du traitement est toujours de se rapprocher le plus possible de la normoglycémie, mais cet objectif demeure difficile à atteindre pour différentes raisons, en particulier le risque d'hypoglycémie sévère et les imperfections du traitement insulinaire conventionnel. Chez le patient diabétique de type 2, dont le nombre est en constante augmentation, l'association fréquente à d'autres comorbidités aggrave considérablement le risque cardio-vasculaire de ces sujets et nécessite le plus souvent une prise en charge, certes globale, mais également lourde et complexe au niveau médicamenteux. L'étude DCCT («Diabetes Control and Complications Trial») avait démontré, dans le diabète de type 1, que le maintien d'un niveau glycémique aussi proche possible de la normale engendrait un spectacu-

RECENT ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS

SUMMARY : The recent epidemic of type 2 diabetes and the recognition that achieving specific glycemic goals can reduce morbidity have made the effective treatment of hyperglycemia a priority. The new therapeutic agents and the development of algorithms for the adjustment of therapy might contribute to an improved management of the disease. Moreover, type 2 diabetes is frequently associated with other co-morbidities (obesity, hypertension, dyslipidaemia, prothrombotic state). The appropriate management of patients with type 2 diabetes requires a global approach targeting each risk factor in order to reduce cardiovascular morbidity and mortality. This challenge represents a major public health issue. In type 1 diabetes patients, intensive therapy such as in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) has been shown to obtain long-term beneficial effects on the reduction of the risk of progressive retinopathy, neuropathy and nephropathy and of the risk of cardiovascular disease. This benefit reinforces the original DCCT message that intensive therapy should be implemented as early as possible in people with type 1 diabetes. The recent development of new insulin analogues and the technical improvements of portable insulin pumps might contribute to obtain such a better metabolic control.

KEYWORDS : *Complications - Insulin analogues - Oral antidiabetic agents - Type 1 diabetes - Type 2 diabetes*

laire bénéfique sur les complications spécifiques de l'affection, telles que la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie (1). Dans le diabète de type 2, des stratégies thérapeutiques intensives ont également démontré leur efficacité dans la diminution des complications (2). Le but de ce travail est de faire le point sur les principales nouveautés thérapeutiques apparues au cours de la dernière décennie dans la prise en charge du diabète, en insistant sur les nouvelles stratégies mises en place, en particulier dans le diabète de type 2.

LE DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 représente un problème majeur de santé publique de par sa prévalence importante et croissante d'une part, de par son impact socio-économique en majoration constante d'autre part (3). Le nombre de sujets diabétiques dans le monde pourrait largement dépasser 300 millions en 2030, contre 190 millions aujourd'hui, soit une augmentation de prévalence du diabète de 60 % (4). Cette augmentation, qui sera particulièrement spectaculaire dans de nombreux pays en voie de développement, est attribuée, en grande partie, à une modification des habitudes alimentaires associée à une sédentarité croissante. Face à cette situation, différents programmes de prévention

(1) Professeur de clinique, Chef de service associé (2) Chef de Clinique, (3) Chef de Clinique adjoint, (4) Professeur émérite, Consultant, service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège.

(Organisation Mondiale de la Santé, Fédération Internationale du Diabète), essentiellement basés sur des mesures hygiéno-diététiques, ont été mis sur pied ces dernières années afin d'essayer de contrer cette véritable épidémie (4).

L'importance des complications liées à l'hyperglycémie chronique et la démonstration que l'obtention d'un bon contrôle glycémique pouvait substantiellement réduire la morbidité ont contribué à faire du traitement de l'hyperglycémie la priorité absolue. Le développement de nouvelles classes médicamenteuses à action hypoglycémisante, venant en complément des thérapeutiques plus anciennes (mesures hygiéno-diététiques, metformine, sulfamides hypoglycémisants et insuline), a contribué à accroître les options thérapeutiques disponibles pour les patients diabétiques de type 2. Cette augmentation des possibilités de traitement ne va pas sans créer une certaine incertitude quand au choix le plus approprié à effectuer. C'est dans ce but qu'un *consensus* qui fournit un algorithme pour aider à la prise en charge des patients diabétiques de type 2 a été récemment publié (voir ci-dessous). De plus, à côté du rôle capital du traitement de l'hyperglycémie, le développement de thérapeutiques dirigées contre les anomalies associées au diabète de type 2, telles que la résistance à l'insuline, l'obésité, les dyslipémies et l'hypertension artérielle, ont fait l'objet d'une intense recherche et ont abouti à des stratégies thérapeutiques de mieux en mieux codifiées.

CONTRÔLE DU POIDS

Le rôle de l'excès pondéral dans la physiopathologie du diabète de type 2 est bien établi (5). Une perte de poids, même modeste, contribue à réduire l'insulinorésistance et l'hyperglycémie et diminue le risque d'évolution vers le diabète de type 2 chez les sujets prédisposés (6). Malheureusement, les résultats de la prise en charge hygiéno-diététique restent décevants en raison de la difficulté à maintenir une perte de poids sur une période prolongée. Les traitements médicamenteux de l'obésité ont démontré leur intérêt dans la prise en charge des patients obèses diabétiques de type 2 ou à risque de le développer (7). En particulier, l'utilisation de l'orlistat dans l'essai clinique XENDOS (durée de 4 ans) a confirmé l'effet favorable de la molécule sur l'apparition du diabète de type 2 chez des sujets obèses non diabétiques au moment de l'inclusion dans l'étude et ce avec une diminution du risque relatif de 37 % (8). Chez les sujets avec obésité sévère, voire extrême, la chirurgie bariatrique a démontré son intérêt, tant au niveau de la réduction de l'incidence de nouveaux cas de

diabète qu'en terme d'une amélioration (parfois spectaculaire) du contrôle métabolique chez des patients diabétiques de type 2 (7).

INSULINOSENSIBILISATEURS

La metformine est utilisée depuis plus de 50 ans et est recommandée en première intention dans le traitement du patient diabétique de type 2 (9). L'intérêt pour la metformine s'est trouvé considérablement renforcé par les résultats de l'étude UKPDS («United Kingdom Prospective Diabetes Study») (2) qui ont montré que ce traitement était le seul capable, pour un contrôle glycémique comparable, d'améliorer significativement le pronostic cardio-vasculaire chez les patients diabétiques de type 2. De plus, la metformine a apporté la preuve de sa capacité à prévenir l'évolution vers un diabète de type 2 chez les sujets adultes à risque de développer la maladie (6). Comparé à un placebo, les sujets ayant reçu de la metformine (2,8 ans en moyenne) ont vu l'incidence d'apparition du diabète réduite de 31 % ($p < 0,001$). Enfin, des travaux récents ont montré qu'une des cibles moléculaires principales de la metformine est, en fait, l'«AMP-activated protein kinase» (AMPK), enzyme pivot dans la régulation du métabolisme énergétique cellulaire (10).

Les thiazolidinediones (TZDs) se lient de façon spécifique aux PPAR- γ , facteur de transcription nucléaire, et augmentent la sensibilité à l'insuline, en particulier l'utilisation du glucose par le muscle squelettique (10). Les TZDs (pioglitazone, Actos®; rosiglitazone, Avandia®) ont largement été testées dans des essais cliniques contrôlés chez des sujets diabétiques de type 2 (11). Les TZDs réduisent significativement les concentrations de glucose plasmatique à jeun et en post-prandial et diminuent le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). En monothérapie, les améliorations observées dans le contrôle glycémique sont sensiblement comparables à celles rapportées avec la metformine ou les sulfamides. Chez les patients diabétiques imparfaitement contrôlés par la metformine ou par un sulfamide, l'addition d'une glitazone entraîne une diminution importante (quoique parfois assez lente) des taux HbA_{1c} , ce qui plaide pour un effet au moins additif de ces différentes approches thérapeutiques (10). Outre leur effet insulino-sensibilisateur, les TZDs pourraient également offrir certains avantages, en termes de durabilité du contrôle glycémique, de préservation de la cellule B et de protection cardio-vasculaire. Dans cette optique, l'étude PROactive a montré, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire, que l'administration de pio-

glitazone, en plus de leur traitement hypoglycémiant et des autres médicaments, améliorerait le pronostic cardio-vasculaire de ces patients (12). De même, l'étude ADOPT («A Diabetes Outcome Progression Trial») (13), publiée très récemment et dont les résultats ont déjà été détaillés dans un article de la revue (14), a étudié les effets de la rosiglitazone en comparaison avec le glibenclamide ou la metformine sur le maintien du contrôle glycémique au long cours. Les résultats de l'étude ADOPT démontrent que la rosiglitazone apporte une plus grande durabilité de l'effet hypoglycémiant, avec un moindre échappement thérapeutique par rapport à la metformine et surtout au glibenclamide. Ce meilleur résultat s'explique vraisemblablement par une double action, combinant une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une certaine préservation de la fonction insulinosécrétoire. Au vu de ces résultats, il convient de se demander si la rosiglitazone ne devrait pas être proposée comme premier choix médicamenteux dans le diabète de type 2. Cependant, il faut également prendre en compte le profil de tolérance et le coût de la rosiglitazone, ce qui revient à dire que la metformine reste à l'heure actuelle le choix le plus logique pour initier un traitement pharmacologique dans le diabète de type 2 (14).

INSULINOSECRÉTAGOGUES

Sous le vocable insulinosécrétagogues, on reprend les thérapeutiques visant à stimuler la sécrétion d'insuline par la cellule B. Il s'agit donc de traitements proposés aux patients diabétiques de type 2. Les sulfamides hypoglycémiants (ou sulfonylurées) et les glinides (ou méglitinides) sont les 2 classes thérapeutiques actuellement disponibles.

Les sulfamides hypoglycémiants ont été découverts il y a plus de 50 ans et les produits récemment disponibles sur le marché sont appelés de deuxième génération. Leur mode d'action repose sur un mécanisme d'entrée intracellulaire de calcium entraînant l'exocytose d'insuline. Les cellules B possèdent des récepteurs aux sulfamides via lesquels ces derniers agissent. Les sulfamides de deuxième génération diffèrent essentiellement par leur pharmacocinétique puisque les plus récents comme le glimépiride (Amarylle®) et le gliclazide (Unidiamicron®) sont des médicaments dont la libération est modifiée, offrant de ce fait l'avantage d'une monoprise quotidienne permettant, dès lors, d'espérer une meilleure observance thérapeutique chez des patients déjà polymédiqués. Les caractéristiques principales ont été décrites en détail dans un article de la revue (15).

Les glinides sont des molécules plus récentes et le répaglinide (Novonorm®), disponible depuis 2000, demeure aujourd'hui le seul glinide commercialisé dans notre pays. Le mécanisme d'action du répaglinide sur la sécrétion d'insuline est en partie comparable à celui des sulfamides, bien qu'agissant via d'autres récepteurs. Ses avantages en pratique clinique sont une action plus précoce et plus brève, limitant le risque hypoglycémique à distance des repas, et l'absence de contre-indication en cas d'insuffisance rénale, contrairement aux sulfamides hypoglycémiants (à l'exception de la gliquidone, Glurenorm®) (15).

Parmi les différentes voies de recherche concernant l'insulinosécrétion, celle concernant les incrétines est certainement la plus avancée. Les incrétines sont des hormones digestives naturelles produites lors de l'ingestion de nutriments et qui potentialisent la réponse insulinosécrétoire de manière glucose-dépendante. Parmi ces hormones, la plus importante est le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sécrété par les cellules L de l'intestin grêle (16). Comme le GLP-1 natif est rapidement dégradé par une enzyme appelée dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV), le développement d'analogues du GLP-1, résistants à cette enzyme et dotés d'une plus longue durée de vie, a été nécessaire. L'exénatide (Byetta®), à utiliser en deux injections sous-cutanées par jour, devrait bientôt être disponible en Belgique. Par ailleurs, les inhibiteurs de la DPP-IV, en inhibant la dégradation du GLP-1 sécrété en réponse aux repas, semblent ouvrir des perspectives intéressantes dans le traitement du diabète de type 2, d'autant plus qu'ils peuvent être administrés per os en une seule prise par jour (15, 16). Par rapport aux sulfamides, les principaux avantages consistent en une nette réduction du risque hypoglycémique et en une absence de prise de poids. La sitagliptine est déjà commercialisée dans certains pays, seule (Januvia®) ou en combinaison fixe avec la metformine (Janumet®). Plusieurs autres molécules sont en développement (vildagliptine, saxagliptine, ...), ce qui témoigne du grand intérêt soulevé par cette nouvelle classe pharmacologique (16).

INSULINOTHÉRAPIE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

Le traitement par insuline chez le patient diabétique de type 2 est souvent proposé après l'échec des différents antidiabétiques oraux (ADO) pour maintenir un contrôle glycémique satisfaisant. Les nouvelles insulines arrivées sur le marché ces 10 dernières années sont appelées «analogues» car un ou plusieurs acide(s) aminé(s) constituant la structure de l'insuline

humaine a (ont) été modifié(s), interchangeables parfois, avec comme résultante une molécule très proche de l'insuline humaine mais avec certaines propriétés pharmacocinétiques intéressantes en pratique clinique. Les analogues rapides de l'insuline humaine développés ces dernières années sont, dans l'ordre chronologique, l'insuline lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) et glulisine (Apidra®). Pour les analogues lents, il s'agit de l'insuline glargine (Lantus®) et detemir (Levemir®). Les avantages de ces nouveautés sont décrits dans le paragraphe se rapportant au traitement par insuline chez le patient diabétique de type 1 (voir ci-dessous).

Les nouveautés concernent aussi les insulines pré-mélangées (c'est-à-dire associant une fraction rapide et une fraction à durée d'action prolongée), de nouveaux mélanges associant en fait un analogue rapide (au lieu de la traditionnelle insuline rapide humaine de type Actrapid® ou Regular®) et une insuline lente. C'est le cas de l'insuline Novomix 30® dans laquelle on retrouve l'insuline aspart comme composante rapide et l'insuline Humamix 25® et 50® pour laquelle on retrouve l'insuline lispro.

Le schéma thérapeutique le plus adéquat à proposer aux patients diabétiques de type 2 fait toujours l'objet de nombreux débats (17). Récemment, un consensus à la fois américain et européen a néanmoins été publié (9). L'algorithme de prise en charge suivant est proposé par ses auteurs :

- le régime alimentaire et l'exercice physique doivent toujours être proposés et appliqués (dans la mesure du possible...) en première intention
- la prescription de la metformine doit être systématique (sauf contre-indication ou mauvaise tolérance)
- l'obtention d'une HbA_{1c} inférieure à 7% représente l'objectif thérapeutique et des valeurs au-delà de ce chiffre doivent amener le clinicien à adapter son traitement
- après échec de la metformine seule, 3 possibilités sont envisageables : l'ajout d'une TZD (très utile en se référant à l'étude ADOPT, mais relativement coûteux), l'ajout d'un sulfamide (moins onéreux mais risque hypoglycémique et durabilité de cette association moins satisfaisante) et l'ajout d'une insuline basale (lente)
- selon l'obtention ou non d'une HbA_{1c} < 7%, il est alors possible, selon le premier type de schéma envisagé, d'introduire un autre antidiabétique oral, l'insuline basale ou d'intensifier le schéma insulinaire (schéma basal-prandial, voire insulines prémixées plusieurs fois par jour).

Ce consensus, s'il peut constituer une base de travail, demeure toutefois subjectif et a déjà fait l'objet de plusieurs commentaires (18). En Belgique, le système de convention (remboursement du matériel d'autocontrôle glycémique à partir de 2 injections d'insuline au minimum par jour) influence considérablement le type de schéma adopté. En particulier, les insulines prémixées sont fréquemment utilisées car les patients traités avec une seule injection d'insuline (associée aux ADO) ne peuvent pas, actuellement, bénéficier de l'autocontrôle glycémique pris en charge par la sécurité sociale.

PRISE EN CHARGE GLOBALE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Les complications de la macroangiopathie, très fréquentes chez le patient diabétique de type 2, résultent le plus souvent de la présence concomitante de multiples facteurs de risque vasculaire. Il paraît dès lors logique d'instaurer une stratégie intensive de prise en charge multirisque dans cette population. Les résultats de l'étude STENO-2 sont, à cet égard, particulièrement intéressants (19). Cette étude a comparé l'effet d'un traitement conventionnel à un traitement intensif multifactoriel (glycémie, pression artérielle, lipides, microalbuminurie) sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire. La diminution de plus de 50 % des événements cardio-vasculaires observée avec l'approche intensive globale est impressionnante et environ 1,5 à 3 fois supérieure aux résultats publiés avec les interventions centrées sur un seul facteur de risque, que cela soit l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie (20). Le traitement intensif permet également d'obtenir une réduction tout aussi spectaculaire du risque relatif (environ 60 %) de la microangiopathie (néphropathie, rétinopathie, neuropathie autonome). On peut estimer que seulement 5 patients doivent être traités de façon intensive durant 7,8 années pour éviter un événement cardio-vasculaire majeur, ce qui démontre la rentabilité exceptionnelle de ce type d'intervention intensive multirisque. Le temps pour une approche «glucocentrique» dans la prise en charge du diabète de type 2 paraît bien révolu. L'approche recommandée doit être globale, ciblant tous les facteurs de risque modifiables, en particulier l'obésité, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et l'état pro-thrombotique (20).

Dans cette optique de prise en charge globale des différents facteurs de risque chez le sujet diabétique de type 2, la mise sur le marché prochaine du rimonabant (Acomplia®) pourrait se révéler particulièrement intéressante. Ce produit, premier antagoniste sélectif des récepteurs

CB1 du système endocannabinoïde, favorise la perte pondérale, réduit le périmètre abdominal, accroît le taux de cholestérol HDL, diminue la triglycéridémie et abaisse le taux d'HbA_{1c} chez les patients diabétiques de type 2 (21).

LE DIABÈTE DE TYPE 1

En raison de la carence, le plus souvent absolue, en insuline, l'apport exogène d'insuline reste incontournable dans le traitement du diabète de type 1. Des progrès importants ont cependant été réalisés dans la production et les modalités d'administration de l'insuline, afin de reproduire au mieux l'insulinosécrétion physiologique et se rapprocher le plus près possible de la normoglycémie, ce qui constitue encore l'objectif thérapeutique principal chez ces patients. L'administration la plus appropriée reste le schéma «basal-prandial» ou «basal-bolus» et comporte une injection d'insuline à action rapide avant les 3 repas principaux, pour maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale, et une (ou éventuellement deux) injection d'insuline à action retard, pour assurer une couverture insulinaire basale (22). Les analogues de l'insuline, à action ultra-rapide (insuline lispro, aspart ou glulisine) ou à action basale (insuline glargine ou detemir), offrent certains avantages pharmacocinétiques par comparaison aux insulines conventionnelles. Les analogues rapides sont absorbés plus précocement que l'insuline soluble ordinaire et donnent un pic plasmatique d'insuline proche de la réponse post-prandiale du sujet sain. Lorsqu'ils sont injectés au moment de la prise du repas, ces analogues permettent de mieux contrôler l'hyperglycémie post-prandiale que l'insuline humaine ordinaire injectée 30 minutes avant le repas. Le fait de pouvoir injecter l'analogue juste avant le repas offre un avantage puisqu'il permet de combiner observance thérapeutique et qualité de vie. Ces analogues ont également une durée d'action moindre que l'insuline ordinaire et réduisent le risque d'hypoglycémie tardive. Dès lors, les collations ne sont plus indispensables et cet avantage peut avoir un impact positif sur la qualité de vie des patients. De plus, une moindre fréquence de phénomènes hypoglycémiques aide à préserver les défenses de la contre-régulation et à limiter le risque de mauvaise perception des hypoglycémies. Les analogues lents de l'insuline (insuline glargine et insuline detemir) présentent comme intérêt principal l'absence de pic d'action tel qu'observé avec les insulines lentes habituelles, ce qui réduit significativement le taux d'hypoglycémies, en particulier nocturnes. Le profil d'action plat et prolongé de ces insu-

lines permet d'obtenir un certain degré «basal» d'insuline durant environ 24 heures.

L'insulinothérapie dite «intensive fonctionnelle» se base sur l'hypothèse qu'il est possible de promouvoir une plus grande liberté alimentaire (et ainsi une meilleure qualité de vie) tout en gardant des objectifs métaboliques adéquats. Le patient diabétique s'injecte la dose d'insuline la plus adéquate en fonction de la quantité de glucides qu'il calcule lui-même avant la prise de chaque repas. Des résultats encourageants en terme d'amélioration de l'HbA_{1c} et, surtout, en terme de qualité de vie sont publiés, mais ces données engendrent malgré tout certaines interrogations. L'effet à plus long terme n'est pas encore bien connu et il existe de manière assez évidente un certain biais de sélection avec les patients participant à cette étude. Ceci explique pourquoi ce genre d'approche reste actuellement confidentiel en Belgique, mais cela pourrait évoluer, notamment depuis qu'il est possible de placer des pompes à insuline capables de calculer un bolus préalable à un repas si le patient introduit certains indices tels que la quantité de glucides ingérés.

POMPE À INSULINE

La pompe externe à perfusion continue sous-cutanée d'insuline est définie comme un dispositif portable de perfusion continue d'insuline (ultra-)rapide par voie sous-cutanée. Son principe repose sur la délivrance continue d'insuline (ultra-) rapide sous forme d'un ou plusieurs débits de base associés à la réalisation de bolus de la même insuline, destinés à couvrir les besoins prandiaux en insuline. Outre les aménagements techniques ayant amélioré la fiabilité de la pompe, permis sa miniaturisation et perfectionné le matériel disponible, les pompes actuelles présentent de nombreux autres avantages. Parmi ceux-ci, on peut signaler la possibilité de programmer de nombreux débits de base avec des incréments de plus en plus petits dans le but de mieux couvrir les besoins basaux en insuline durant le nyctémère. Ces débits de base pourront être programmés selon différents schémas préétablis permettant au patient de sélectionner le plus approprié en fonction de son mode de vie (notion de débit de base temporaire pendant l'exercice physique par exemple). En outre, la possibilité de réaliser des bolus de différentes formes, à savoir direct, carré ou duo-carré, signifiant que la perfusion du bolus pourra être différente selon les caractéristiques du repas, du contenu glucidique de celui-ci et du type de glucides ingérés, visant de ce fait à mieux mimer l'insulinosécrétion prandiale phy-

siologique. Enfin, certaines pompes permettent de proposer un bolus à chaque repas en fonction de différents paramètres introduits préalablement dans la pompe, à savoir la résistance à l'insuline du patient, la glycémie actuelle, la quantité de glucides à ingérer et l'objectif glycémique post-prandial visé. Cette méthode de traitement repose sur le concept d'insulinothérapie fonctionnelle expliqué ci-dessus (23).

INSULINE INHALÉE

L'administration d'insuline par voie pulmonaire a été la première alternative évoquée peu de temps après la découverte de l'insuline. Ce n'est que plusieurs décennies plus tard que l'on entrevoit des applications cliniques. En effet, actuellement, dans notre pays, certains patients bénéficient d'insuline inhalée dans le cadre de protocoles de recherches multicentriques. Parmi les nombreux écueils rencontrés dans la mise au point d'une insuline inhalée, il y a, d'une part, le diamètre des particules devant être approprié pour permettre à la fois d'atteindre les alvéoles mais également de diffuser aux travers de celles-ci, et, d'autre part, la qualité du promoteur limitant la dégradation de l'insuline inhalée au niveau de l'arbre bronchique et permettant donc une absorption maximalisée. A cela s'ajoutent, la mise au point d'un inhalateur efficace et le frein qui restera probablement un des plus importants, à savoir le coût de production de telles insulines. Les insulines actuellement en cours d'évaluation ont des profils d'action comparables à celui des insulines dites rapides. Aucune formulation à action intermédiaire ou lente n'est disponible. Les principales interrogations subsistant aujourd'hui concernent l'innocuité, en particulier pulmonaire, de l'utilisation au long cours d'une insuline inhalée (24).

RÉSULTATS DE LA PRISE EN CHARGE INTENSIVE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1

L'étude DCCT a démontré que le risque du développement ou de la progression des complications de la microangiopathie était très nettement diminué chez des patients bénéficiant d'un traitement insulinaire intensif par rapport à un traitement conventionnel (1). Depuis la fin de cet essai clinique, une étude observationnelle sur le long terme (EDIC pour « Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications ») a débuté chez les patients inclus dans l'étude DCCT. Un des objectifs de l'étude DCCT/EDIC était de comparer les effets à long terme du traitement intensif ou conventionnel suivi durant l'étude DCCT sur le développement des compli-

cations et l'étude EDIC a déjà fourni matière à plusieurs publications. Dans un travail publié en 2000 (25), le groupe de recherche DCCT/EDIC a montré que la réduction du risque de progression de la rétinopathie et de la néphropathie liée au traitement intensif chez les patients diabétiques de type 1 persistait au moins 4 ans après la fin du traitement intensif, en dépit du fait que le niveau glycémique était à nouveau plus élevé au cours de cette période observationnelle. Concernant la neuropathie et son évolution, des résultats favorables ont également été rapportés 8 ans après l'arrêt de la prise en charge intensive (26). Bien que les maladies cardio-vasculaires ne soient pas spécifiques au diabète, on sait à quel point la prévalence de ces affections est accrue chez les sujets diabétiques, en particulier dans le diabète de type 2. Le diabète de type 1 n'est pas épargné puisqu'il est associé à une augmentation d'incidence d'au moins 10 fois du nombre de maladies cardio-vasculaires en comparaison à une population non diabétique appariée pour l'âge. Au cours de l'étude DCCT, très peu d'événements cardio-vasculaires sont survenus dans les deux groupes de traitement, intensif et conventionnel. Un suivi ultérieur de près de 11 ans chez 93 % des patients inclus dans les deux groupes de l'étude DCCT a permis de montrer que le traitement intensif initial d'une durée moyenne de 6,5 ans conduit à une réduction du risque de 42 % d'un événement cardio-vasculaire et même de 57 % d'un événement clinique majeur (infarctus du myocarde non fatal, AVC ou mort d'origine cardio-vasculaire). Ces résultats, qui sont supérieurs, en terme de réduction du risque, à ceux habituellement rapportés avec les traitements classiques du risque cardio-vasculaire visant à abaisser le cholestérol et la pression artérielle, sont d'une importance clinique de premier ordre (27). Ces données renforcent encore les résultats originaux de l'étude DCCT qui indiquaient déjà qu'un traitement intensif, tendant à normaliser la glycémie, devrait être instauré le plus tôt possible chez les sujets diabétiques de type 1.

CONCLUSION

Le traitement du diabète demeure difficile en raison, notamment, du caractère chronique de l'affection et des complications qui lui sont associées. Ces dernières années, plusieurs nouveautés ont été apportées dans la prise en charge du patient diabétique, en particulier concernant la stratégie thérapeutique à adopter. Chez les patients diabétiques de type 2, la prise en charge multirisque, qui permet de réduire l'incidence de complications de macro-angiopathie de plus

de 50 %, doit être considérée comme un objectif prioritaire de santé publique dans les pays industrialisés. Dans le diabète de type 1, la recherche de la normoglycémie obtenue au moyen d'un traitement intensif doit constituer l'objectif primordial dès le début de l'affection. A ce titre, l'apparition des analogues de l'insuline et les améliorations techniques des pompes à perfusion continue sous-cutanée d'insuline constituent des avancées appréciables pour la prise en charge de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus : the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 978-986.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.
3. Wallemacq C, Van Gaal LF, Scheen AJ.— Le coût du diabète de type 2: résumé de l'enquête européenne CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. *Rev Med Liège* 2005, **60**, 278-284.
4. Lefèbvre PJ.— Le diabète, hier, aujourd'hui et demain. L'action de la Fédération Internationale du Diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 273-277.
5. Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
6. Diabetes Prevention Program Research Group.— Reduction of the incidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
7. Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O.— Obésité et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 374-382.
8. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L.— Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomised study of orlistat as an adjunct in lifestyle for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 155-161.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 1963-1972.
10. Scheen AJ, Paquot N. - Les insulinosensibilisateurs. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 409-413.
11. Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR- γ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
12. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— L'étude Proactive: prévention secondaire cardio-vasculaire avec la pioglitazone chez des patients diabétiques de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 896-901.
13. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.— for the ADOPT Study Group. - Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl Med*, 2006, **355**, 2427-2443.
14. Scheen AJ.— L'étude ADOPT : quel antidiabétique oral initier chez le patient diabétique de type 2 ? *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 48-52.
15. Radermecker RP.— Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 402-408.
16. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 216-219.
17. Philips JC, Scheen AJ.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 419-423.
18. Parkin CG, Davidson JA.— Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 192.
19. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
20. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique: plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
21. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Effets cardio-métaboliques du rimonabant chez le sujet obèse ou en surpoids avec dyslipidémie ou diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2006, **62**, 81-85.
22. Philips JC, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
23. Radermecker RP, Hermans MP, Legrand DA, Scheen AJ.— L'insulinothérapie par pompe externe à perfusion continue d'insuline. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 329-334.
24. Radermecker RP.— L'insuline inhalée, nouvelle perspective pour l'insulinothérapie. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 355-360.
25. The DCCT/EDIC Research Group.— Retinopathy and nephropathy in patient with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 381-389.
26. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al.— DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 340-344.
27. The DCCT/EDIC Study Research Group.— Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2643-2653.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. N. Paquot, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.